

II Priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Mokslinės išvados

EMLA kremo ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

EMLA – tai fiksuotas sudėtinis preparatas, sudarytas (lygiomis dalimis) iš aliejaus ir vandens emulsijos bei eutektinio lidokaino ir prilokaino mišinio (sudėtyje 2,5 proc. kiekvienos veikliosios medžiagos). Abi veikliosios medžiagos yra ilgą laiką klinikinėje praktikoje vartojami amidų tipo vietinio poveikio anestetikai. EMLA sukelia odos nejautrą, kai iš kremo į odos epidermio ir dermos sluoksnius bei odos skausmo receptorių ir nervų galūnių aplinką atsipalaiduoja lidokainas ir prilokainas. Lidokainas ir prilokainas stabilizuoja neuronų membranas slopindami jonų srautą, kurio reikia impulsams sukelti ir perduoti, taip sukeldamas vietinę nejautrą.

Pirmiausia EMLA buvo patvirtintas 1984 m. Švedijoje, o šiuo metu vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis suteikti jo rinkodaros leidimai galioja 22 Europos ekonominės erdvės (EEE) šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Kipre, Čekijoje, Danijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Airijoje, Italijoje, Latvijoje, Liuksemburge, Maltoje, Nyderlanduose, Lenkijoje, Portugalijoje, Ispanijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje, taip pat Islandijoje ir Norvegijoje.

Įgyvendinus su vaikų populiacija susijusios darbo pasidalijimo procedūros SE/W/008/pdWS/001 (Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnis) rezultatus, nustatyti keli šio preparato charakteristikų santraukų skirtumai, būtent jų 4.1 ir 4.2 skyriuose ir atitinkamose pakuotės lapelio skyriuose. Atsižvelgdama į tai, Vokietija (BfArM) Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) (Europos vaistų agentūros sekretariatui) pranešė apie Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnyje numatytą oficialų kreipimąsi, kad būtų pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų skirtumai ir taip suderinti skirtingi preparato informaciniai dokumentai visoje ES.

CHMP rinkodaros leidimo turėtojui pateikė sąrašą klausimų, kuriuose buvo nurodyti tų preparatų preparato charakteristikų santraukos skyriai, kuriuose buvo nustatyta skirtumų. Derinant preparato charakteristikų santraukoje pateiktą informaciją, atsižvelgta į visas atitinkamas ES galiojančias gydymo ir reguliavimo gaires. Į rinkodaros leidimo turėtojo pateiktą pasiūlymą buvo įtraukta naujausia mokslinė informacija; pasiūlyto teksto pagrindą sudarė rinkodaros leidimo turėtojo pagrindinių duomenų lapas (CDS), taip pat jame panaudota paskutinės su periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR) susijusios darbo pasidalijimo procedūros (IE/H/PSUR/0019/002) metu sutarta pagrindinių saugumo charakteristikų (CSP) formuluotė bei su vaikų populiacija susijusios darbo pasidalijimo procedūros (SE/W/008/pdWS/001) rezultatai.

Toliau apibendrinami pagrindiniai klausimai, kurie buvo aptarti siekiant suderinti skirtingus preparato charakteristikų santraukos skyrius.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Vietinė odos nejautra

- *Suaugusieji*

Indikacija „vietinė odos nejautra“ patvirtinta visose šalyse, kuriose suteiktas EMLA rinkodaros leidimas. Skirtingų šalių patvirtintos formuluotės skiriasi tam tikrais kalbiniais aspektais, pvz., vartojamos sąvokos „*lokalinė nejautra*“, „*vietinis nuskausminimas*“ ir „*vietinė nejautra*“. Daugumos šalių formuluotėse pateikiami pavydžiai: „*adatos įvedimas, pvz., įstatant kateterį į veną arba imant kraują iš venos*“ ir „*paviršinės chirurginės procedūros*“.

CHMP laikėsi nuomonės, kad „*vietinė nejautra*“ yra optimalus indikacijos apibūdinimas. EMLA veiksmingumas, kai jis vartojamas pagal sveikos odos indikacijas, pvz., „*įvedant adatą*“ ir atliekant „*paviršines chirurgines operacijas*“, įrodytas atliekant keletą klinikinių tyrimų ir laikomas priimtinu.

- *Vaikų populiacija*

Užbaigus su vaikų populiacija susijusią darbo pasidalijimo procedūrą SE/W/008/pdWS/001, EMLA vartojimas pagal „vietinės odos nejautros“ indikaciją vaikų populiacijoje nacionaliniu lygmeniu buvo patvirtintas didžiojoje daugumoje valstybių narių.

CHMP atkreipė dėmesį, jog yra keletas klinikinių tyrimų, kurių duomenimis galima pagrįsti EMLA vartojimą pagal indikaciją „vietinė odos nejautra, kai įvedama adata, pvz., įstatant kateterį į veną arba imant kraują iš venos ir atliekant paviršines chirurgines operacijas“ vaikų populiacijoje. EMLA veiksmingumas ir saugumas, kai jis vartojamas pagal sveikos odos indikacijas, pvz., įvedant adatą į veną ir skiepijant, įrodytas atliekant keletą klinikinių tyrimų su vaikais; laikytasi nuomonės, kad EMLA veiksmingumas ir saugumas yra priimtini.

Daugumoje šalių patvirtinti šie amžiaus intervalai: naujagimiai – 0–2 mėn., kūdikiai – 3–11 mėn. ir vaikai 1–11 metų. Išskyrus dviejose šalyse patvirtintus informacinius dokumentus, prieš tai su 12 metų ir vyresniais paaugliais susijusios formuluotės preparato charakteristikų santraukose nebuvo. CHMP sutiko, kad šio vaisto vartojimą paauglių populiacijoje galima pagrįsti klinikiniais tyrimais, kurie patvirtina, jog suaugusiųjų ir paauglių odos raginis sluoksnis *stratum corneum* (perkutaninės absorbcijos greitį mažinantis barjeras) yra panašaus storio.

Galutinė sutarta indikacijos „vietinė odos nejautra“ formuluotė buvo tokia:

*„Vietinė odos nejautra, atliekama
- įvedant adatą, pvz., įstatant kateterį į veną arba imant kraują iš venos;
- atliekant paviršines chirurgines procedūras;
suaugusiųjų ir vaikų populiacijoje.“*

Vietinė lytinių organų gleivinės nejautra

Nacionaliniu lygmeniu patvirtinti tekstai skiriasi tam tikrais kalbiniais aspektais, bet CHMP nusprendė, kad „vietinė lytinių organų gleivinės nejautra“ yra optimalus indikacijos apibūdinimas.

CHMP laikėsi nuomonės, kad EMLA veiksmingumas suaugusiesiems – jį vartojant pagal lytinių organų gleivinės indikacijas, pvz., prieš atliekant paviršines chirurgines procedūras arba infiltracinę nejautrą, – įrodytas atliekant keletą klinikinių tyrimų.

Nurodytas EMLA vartojimo ant paauglių lytinių organų gleivinės būdas yra įtrauktas į dviejose šalyse patvirtintas preparato charakteristikų santraukas. Klinikinėje praktikoje EMLA yra reikalingas vietiniam lytinių organų gleivinės nuskausminimui šioje populiacijoje.

CHMP sutarė suderinti lytinių organų gleivinės indikaciją, kad į ją būtų įtrauktas šio vaisto vartojimas paaugliams. Komitetas taip pat atkreipė dėmesį, kad duomenis apie EMLA veiksmingumą gydant suaugusiuosius galima ekstrapoliuoti paaugliams. Be to, tinkamomis dozėmis EMLA naudojant ant jaunesnių nei 12 metų pacientų lytinių organų gleivinės, jokių nerimą keliančių klausimų dėl šio vaisto saugumo nenustatyta. Sutarta dėl tokios galutinės formuluotės:

„Vietinė lytinių organų gleivinės nejautra, pvz., prieš atliekant paviršines chirurgines procedūras arba infiltracinę anesteziją suaugusiesiems ir 12 metų arba vyresniems paaugliams.“

Vietinė kojų opų nejautra

EMLA veiksmingumas mechaniškai valant kojų opų žaizdas (kai pažeisti audiniai pašalinami aštriais instrumentais) įrodytas atliekant keletą klinikinių tyrimų. Todėl CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui dėl šios indikacijos, formuluotę papildęs informacija apie susijusią populiaciją („tik suaugusiesiems“). Taigi, sutarta dėl tokios formuluotės: „vietinė kojų opų nejautra, kuri taikoma siekiant mechaniškai išvalyti žaizdas (tik suaugusiesiems)“.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusieji ir paaugliai

Suderintą informaciją apie dozavimą ir laiką, kurį vaistas turi būti užteptas ant tam tikros kūno dalies, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė lentelės forma pagal indikaciją (oda, lytinių organų gleivinė ir kojų opos) ir pagal susijusią procedūrą.

Oda

- *Nedidelės procedūros, pvz., adatos įvedimas ir chirurginis lokalizuotų opų gydymas.*

Kai kuriose šalyse vartojamos formulotės šiek tiek skyrėsi (pvz., vartojamos sąvokos „sužeidimai arba opos“ ir „paviršinės chirurginės procedūros“, „nedidelės anomalijos“), bet CHMP pritarė minėtai formulotei, nes ji atitiko daugumoje šalių patvirtintą formulotę. Buvo pritarta tokiam dozavimui ir laikui, kurį vaistas turėtų būti užteptas ant odos: „2 g (maždaug pusė 5 g tūbelės) arba maždaug 1,5 g/10 cm² 1–5 val.“. Ši dozė buvo prieš tai patvirtinta ir pagrįsta klinikiniais tyrimais. CHMP nusprendė, kad dozavimą paaugliams pagrindžianti klinikinių tyrimų informacija, kurioje remiamasi tuo, kad suaugusiųjų ir paauglių odos *stratum corneum* sluoksnis (perkutaninės absorbcijos greitį mažinantis barjeras) yra panašaus storio, yra priimtina.

- *Ant ką tik nuskusto didelio kūno ploto atliekamos odos procedūros, pvz., plaukų šalinimas lazeriu (pacientas pats užsitepa kremu)*

Pasiūlyta informacijos apie kremu naudojimą ant ką tik nuskusto didelio kūno ploto formulotė ir pasiūlytas dozavimas buvo patvirtinti anksčiau ir atitinka CSP, kurioms buvo pritarta 2012 m. Dėl aiškumo formulotė buvo patobulinta, į ją įtraukiant formulotę „pacientas pats užsitepa kremu“.

- *Ligoninės sąlygomis dideliame kūno plote atliekamos odos procedūros, pvz., ne viso storio odos persodinimas*

CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui, nes jis atitiko daugumoje šalių patvirtintą formulotę. Dozavimas („Maždaug 1,5–2 g/10 cm² 2–5 val.“) buvo patvirtintas anksčiau ir atitinka CSP, kurioms buvo pritarta 2012 m. Suderintame pasiūlytame tekste nei didžiausios dozės, nei didžiausio kūno ploto, kurį galima patepti kremu, nenurodyta. CHMP atkreipė dėmesį, jog remiantis turimais duomenimis nustatyti didžiausią kūno plotą, kurį galima patepti kremu, neįmanoma, tačiau sutarė netrukus įtraukti turimą informaciją į 5.2 skyrių, nes tai gali būti naudinga vaistus išrašančiam gydytojui.

- *Vyrų ir moterų lytinių organų oda – prieš suleidžiant vietinio poveikio nuskausminamųjų*

CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui, nes jis atitiko daugumoje šalių patvirtintą formulotę. Dozavimas buvo patvirtintas anksčiau ir atitinka CSP, kurioms buvo pritarta 2012 m. CHMP pritarė, kad ant vyrų lytinių organų kremas turėtų būti užteptas 15 min., nes per ploną vyrų lytinių organų odą vaistas įsisavinamas greičiau, nei per kitų kūno dalių odą. Informacija apie vaisto naudojimą ant moters lytinių organų odos papildyta išnaša, kurioje nurodyta, kad 60 ar 90 min. užteptas vienas EMLA nesukelia pakankamos nejautros, kai siekiama prideginti arba taikant diatermiją pašalinti lytinių organų karpas.

Lytinių organų gleivinė

CHMP nusprendė, kad rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta suderinta informacijos apie abi procedūras formulotė, t. y. „chirurginis lokalizuotų opų gydymas, pvz., lytinių organų karpų (*condylomata acuminata*) šalinimas ir prieš suleidžiant vietinio poveikio nuskausminamųjų“ bei „prieš gimdos kaklelio kiuretažą“, yra priimtina, nes ji atitinka daugumoje šalių patvirtintą formulotę. Be to, EMLA veiksmingumas, kai šis vaistas vartojamas pagal lytinių organų gleivinės indikacijas, pvz., prieš atliekant paviršines chirurgines procedūras arba infiltracinę nejautrą,

įrodytas atliekant keletą klinikinių tyrimų. Pasiūlyta dozė ir laikas, kurį kremas turi būti užteptas, atliekant kiekvieną iš pirmiau minėtų procedūrų taip pat buvo patvirtinti ir atitiko daugumoje šalių patvirtintą formulotę.

Kojų opos

- Mechaninis žaizdų valymas

Formuluotė „*mechaninis žaizdų valymas*“ atitinka daugumoje šalių pavirtintą formulotę. Pasiūlyta dozė ir laikas, kurį kremas turi būti užteptas, buvo patvirtinti anksčiau, ir šios rekomendacijos yra plačiai taikomos.

Vaikų populiacija

Informaciją apie vaisto dozavimą ir laiką, kurį vaistas turi būti užteptas vaikams, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė lentelės forma pagal amžiaus grupes ir pagal susijusią procedūrą.

Daugumoje šalių EMLA dozavimas atliekant nedideles procedūras, pvz., įvedant adatą ir taikant chirurginį lokalizuotų opų gydymą, vaikų populiacijoje buvo suderintas anksčiau. Tačiau šiek tiek skyrėsi nacionaliniu lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose pateikta informacija apie jauniausią amžiaus grupę ir nustatytą mažiausios rekomenduojamos dozės intervalą.

Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlytas vaisto dozavimas vaikų populiacijoje yra priimtinas, išskyrus vaisto vartojimo dažnumą vaikų populiacijoje iki 3 mėnesių. CHMP nuomone, šioje amžiaus grupės šį vaistą galima vartoti tik kartą per 24 valandas, todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad šiuo klausimu šiame preparato charakteristikų santraukos skyriuje turėtų būti nustatytas apribojimas. Nuspręsta, kad panašų apribojimą (su įspėjimais) būtina taikyti ir vaikų nuo 3 mėnesių grupei. Todėl buvo sutarta dėl tokios galutinės formulotės: „*Išnešiotiems naujagimiams ir kūdikiams iki 3 mėnesių per 24 val. galima užtepti ne daugiau kaip vieną vaisto dozę. Vaikams nuo 3 mėnesių per 24 valandas ne mažiau kaip 12 valandų intervalu galima užtepti ne daugiau kaip 2 vaisto dozes (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).*“

Taip pat CHMP laikėsi nuomonės, kad panašiai kaip rekomendacijas dėl EMLA dozių suaugusiesiems ir paaugliams, kai vaistas vartojamas ant lytinių organų odos, į šį skyrių reikia įtraukti informaciją dėl rekomendacijos nevertoti EMLA ant vaikų lytinių organų odos. Buvo sutarta dėl tokios formulotės: „*EMLA saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų, kai vaistas vartojamas ant lytinių organų odos ir lytinių organų gleivinės, neištirti. Remiantis turimais tyrimų su vaikais duomenimis, vaistas nepakankamai veiksmingas atliekant apipjaustymą.*“

Galiausiai, amžiaus intervalai buvo iš dalies pakeisti, atsižvelgiant į vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų klinikinio tyrimo gaires (angl. *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*) CPMP/ICH/2711/99 ir NADH reduktazės brandumo lygį vaikų organizme.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formulotę rasite III priede.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Rinkodaros leidimo turėtojo buvo pasiūlyta ir CHMP patvirtinta tokia kontraindikacija: „Padidėjęs jautrumas lidokainui ir (arba) prilokainui arba vietinio poveikio amidų tipo nuskausminamiesiems arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai“. Ši formulotė atitiko paskutinės darbo pasidalijimo procedūros metu suderintą CSP formulotę.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė pasiūlymą atsižvelgdamas į paskutinės darbo pasidalijimo procedūros metu suderintą CSP formuluotę. Be to, buvo sutarta dėl informacijos apie pulso oksimetriją ir antidotus esant gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės trūkumui.

CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta kitų įspėjimų ir informacijos apie atsargumo priemonės (pvz., dėl vaisto tepimo ant atvirų žaizdų, atopinio dermatito, vaisto tepimo aplink akis arba ant pažeistos timpaninės membranos) formuluotė yra priimtina.

CHMP pareikalavo į šį skyrių įtraukti įspėjimą dėl didžiausio dozių skaičiaus, kurį galima užtepti vaikams per 24 valandas. Buvo sutarta dėl tokios formuluotės: *„Naujagimiams ir kūdikiams iki 3 mėn. užtepus rekomenduojamą EMLA dozę dažnai pasireiškia laikinas, kliniškai nereikšmingas ir ne daugiau kaip 12 valandų trunkantis methemoglobino kiekio padidėjimas. Viršijus rekomenduojamą dozę, reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia methemoglobinemijos sukeltos sisteminės nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2, 4.8 ir 4.9 skyrius).“*

CHMP sutarė remiantis CSP, kurioms buvo pritarta 2012 m. rugsėjo 24 d., į 4.4 skyrių įtraukti pastabą dėl kraujo ėmimo iš kūdikio kulno. Galutinė formuluotė yra tokia: *„Tyrimais nepavyko įrodyti, kad EMLA būtų veiksmingas imant kraują iš naujagimio kulno“.*

Galiausiai, CHMP laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į formuluotę 4.2 skyriuje, į 4.4 skyrių taip pat reikėtų įtraukti rekomendaciją nenaudoti EMLA ant vaikų lytinių organų odos.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė pasiūlymą atsižvelgdamas į sutartą CSP formuluotę (IE/H/PSUR/0019/002), kuri, CHMP nuomone, iš esmės buvo priimtina. Tačiau komitetas atkreipė dėmesį, kad, remiantis gairėmis dėl preparato charakteristikų santraukos, šio skyriaus informacija turėtų būti išdėstyta kuo paprasčiau, siekiant išryškinti informaciją apie šio vaistinio preparato sąveiką su kitais vaistiniais preparatais, todėl šiame skyriuje turėtų būti pateikta praktinė rekomendacija dėl vaistinio preparato vartojimo.

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytame tekste buvo pateikti vieno vaikų populiacijoje atlikto tyrimo rezultatai, tačiau CHMP nurodė, kad į informaciją, susijusią su vaikų populiacija, nepakanka įtraukti vieno tyrimo duomenų. Geriau pateikti maždaug tokią formuluotę: *„Specialių sąveikos tyrimų su vaikais neatlikta. Tikėtina, kad sąveika su kitais vaistiniais preparatais bus panaši, kaip ir suaugusiųjų populiacijoje.“*

Be to, rekomenduota į šį skyrių įtraukti dažniausiai toje populiacijoje, kurioje išrašomi šie vaistai, tuo pat metu vartojamų vaistų sąrašą, taip pat aiškiai nurodant, kad šis sąrašas yra negalutinis. Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė į šį skyrių įtraukti pediatrijoje dažniau vartojamus vaistinius preparatus (pvz., sulfonamidus, nitrofuradantiną, fenitoiną, fenobarbitalį), ir CHMP tam pritarė.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta formuluotė buvo CSP formuluotė, dėl kurios buvo sutarta per paskutinę su PSUR susijusią darbo pasidalijimo procedūrą (IE/H/PSUR/0019/002), ir kuri buvo

papildyta tam tikrais elementais, kad atitiktų naujausią QRD šabloną, taip pat rekomendacija nėščioms ir žindančioms moterims.

CHMP pritarė pasiūlytam informacijos apie vaisingumą ir žindymą tekstui.

CHMP nevisiškai pritarė pasiūlymui dėl pastraipos apie nėštumą, nes ji nebuvo suderinta su gairėse dėl preparato charakteristikų santraukos pateikta formuluote. Be to, kadangi atitinkamų duomenų apie EMLA vartojimą gydant nėščias moteris nėra, siūloma pateikti nuosaikesnę susijusios informacijos formuluotę, ir nepaisant to, kad šie duomenys nesusiję su vaisto vartojimu ant odos, tekste turėtų būti paminėti tyrimų su gyvūnais duomenys.

Rinkodaros leidimo turėtojas, atsižvelgdamas į CHMP pastabas, pateikė atnaujintą su nėštumu susijusios informacijos tekstą, ir komitetas pritarė naujajai formuluotei.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remdamasis CSP formuluote, kuriai buvo pritarta, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė toliau pateikiamą suderintą preparato charakteristikų santraukos tekstą. CHMP pritarė šiai rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytai formuluotei:

„Rekomenduojamomis dozėmis vartojamas EMLA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.“

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytas suderintas tekstas buvo parengtas remiantis CSP formuluote, kuriai buvo pritarta per paskutinę darbo pasidalijimo procedūrą, taip pat paskutiniams periodiškai atnaujinamais saugumo protokolais. Suderinta su vaikų populiacija susijusios informacijos formuluotė paimta iš JK patvirtintos preparato charakteristikų santraukos.

CHMP iš esmės pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytam tekstui. Tačiau skyrėsi nepageidaujamų reakcijų lentelės skiltyje „*imuninės sistemos sutrikimai*“ pateikta informacija. Kaip reta nepageidaujama reakcija rinkodaros leidimo turėtojo nurodyta „*anafilaksinė reakcija (sunkiausiai atvejais – anafilaksinis šokas)*“. CHMP pakomentavo, kad pagrindinėse saugumo charakteristikose ir Vokietijos patvirtintoje preparato charakteristikų santraukoje šioje vietoje nurodyta „*alerginės reakcijos (sunkiausiai atvejais – anafilaksinis šokas)*“. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko, kad alerginių reakcijų negalima vadinti anafilaksinėmis reakcijomis; tačiau kadangi dabartinėje MedDRA kodavimo sistemoje (17 versijoje) nėra tokio rekomenduojamo termino, kaip „*alerginės reakcijos*“, vietoj jo bus vartojamas rekomenduojamas terminas „*padidėjęs jautrumas*“. CHMP pritarė šiam sprendimui.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta formuluotė buvo CSP formuluotė, dėl kurios sutarta per paskutinę su PSUR susijusią darbo pasidalijimo procedūrą. CHMP pritarė šiam tekstui, jį papildžius toliau pateikiama pastraipa.

„Reikėtų atsižvelgti į tai, kad pulso oksimetrijos vertės gali būti didesnės nei faktinė deguonies sotis padidėjus methemoglobino koncentracijai; todėl įtarus methemoglobinemiją, deguonies sotį būtų naudingiau stebėti taikant kooksimetrijos metodą.“

Taip pat 4.9 skyrius papildytas nuoroda į 4.4 skyrių: *„Kliniškai reikšmingą methemoglobinemiją reikėtų gydyti į veną lėtai suleidžiant metileno mėlynojo (taip pat žr. 4.4 skyrių).“*

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

5.1 skyriaus formuluotė pagrįsta rinkodaros leidimo turėtojo pagrindinių duomenų lapu (CDS) su tam tikrais nedideliais informacijos išdėstymo pakeitimais, kad tekstas būtų pateiktas pagal atitinkamą indikaciją (pvz., odos, lytinių organų gleivinės, kojų opų).

Duomenys apie kraujagyslių reakcijas ir adatos įvedimą į veną, įskaitant odos storumą, į šį skyrių buvo įtraukti daugiausia siekiant atsakyti į dažnai kylančius klausimus dėl EMLA poveikio techniniams adatos įvedimo į kraujagyslę ypatumams. Šioje informacijoje paaiškinta dinaminio poveikio pokyčiai laikui bėgant ir kaip sveikatos priežiūros specialistai gali prisitaikyti, kad būtų lengviau atlikti procedūras.

Dėl vaikų populiacijos, CHMP sutiko, kad į skyrių būtų įtraukta pastraipa, kurioje aprašoma EMLA sąveika su vakcinomis. CHMP taip pat rekomendavo sutrumpinti išsamius vaikų populiacijoje atliktų tyrimų aprašymus, kad būtų pateikta išsamesnė atitinkamos pediatrijos tyrimų programos ir atitinkamų vaikų populiacijos ypatumų apžvalga. Be to, dėl EMLA vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas, t. y. atliekant berniukų apipjaustymą, buvo sutarta, kad į skyrių reikia įtraukti formuluotę, dėl kurios buvo sutarta procedūros SE/W/008/pdWS/001 metu, kad remiantis turimais tyrimų su vaikais duomenimis, vaistas nepakankamai veiksmingas atliekant apipjaustymą.

Apskritai rinkodaros leidimo turėtojas pateikė naują išsamią apžvalgą, įskaitant formuluotę apie apipjaustymo procedūras, kuriai CHMP, padaręs kelis nedidelius pakeitimus, pritarė.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

5.2 skyriaus formuluotė pagrįsta rinkodaros leidimo turėtojo CDS su tam tikrais pakeitimais. Buvo pasiūlyta šiame tekste pateikiamus CDS duomenis papildyti paantraštes dalimi su informacija apie pakartotinį vaisto tepimą ant kojų opų; ši informacija buvo aptarta su PSUR susijusios darbo pasidalijimo procedūros metu, ir buvo pritarėta, kad ji būtų įtraukta į šį skyrių. Be to, skyrius papildytas įžangine pastraipa, kurioje aprašomi lidokaino ir prilokaino pasiskirstymo ir vėliau susidarančios jų koncentracijos plazmoje skirtumai, taip pat nuo absorbcijos priklausomo metabolizmo ir eliminacijos greičio poveikio aprašymu. Keliose nacionaliniu lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose buvo papildomas sakinytis, kuriame nurodyta viršutinė vaisto koncentracijos plazmoje riba, kai pasireiškia vietinio poveikio nuskausminamojo vaisto toksinio poveikio simptomai; šią informaciją buvo pasiūlyta įtraukti ir į kitas preparato charakteristikų santraukas, kad nurodyti koncentracijos intervalai būtų pateikti kartu su atitinkama informacija. CHMP laikėsi nuomonės, kad visi šie pakeitimai aktualūs, ir jiems pritarė.

CHMP pritarė, kad į 4.2 skyrių nebūtų įtraukta didžiausia dozė ir didžiausias kūno plotas, ant kurio galima užtepti vaisto, bet pasiūlė glaustai pristatyti turimą informaciją 5.2 skyriuje, nes ši informacija gali būti naudinga vaistus išrašančiam gydytojui. Buvo sutarta dėl tokio teksto: *„Atliekant tyrimus, kurių metu suaugusiems buvo atliekamas ne viso storio odos persodinimas,*

iki 7 val. ir 40 min. vaistą palaikius ant šlaunies arba žasto odos (iki 1 500 cm²), didžiausia plazmoje susidariusi lidokaino koncentracija buvo 1,1 µg/mL, o prilokaino – 0,2 µg/ml.“

Dėl vaikų populiacijos, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė tekstą, kuriame buvo nurodyta lidokaino ir prilokaino koncentracija plazmoje pagal amžiaus grupę, įskaitant užtepto kremo kiekį ir laiką, kurį kremas buvo užteptas ant odos. CHMP sutarė šią informaciją pateikti lentelės forma, nes taip ji būtų pateikta aiškiau ir ją būtų lengviau perskaityti.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

5.3 skyriaus formuluotė pagrįsta rinkodaros leidimo turėtojo CDS, išskyrus terminą „genotoksiškas“, kuriuo buvo pakeistas terminas „mutageniškas“, ir papildomus duomenis apie vaisingumą. Apskritai, CHMP pritarė pasiūlytai formuluotei su tam tikrais nedideliais pakeitimais.

Galutinę sutartą šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotę rasite III priede.

Ženklimas ir pakuotės lapelis

Ženklimas ir pakuotės lapelis buvo peržiūrėti ir suderinti su patvirtinta suderinta preparato charakteristikų santrauka, kaip aptarta pirmiau ir nurodyta III priede.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimo (-ų) sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvairstė nustatytus EMLA ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santraukų skirtumus, susijusius su terapinėmis indikacijomis bei dozavimu ir vartojimo būdu, taip pat kitų skyrių skirtumus;
- komitetas peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis apie klinikinius tyrimus, po vaistų pateikimo rinkai surinktus duomenis ir publikuotą literatūrą, kuriais remiantis buvo pasiūlyta suderinti preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamą informaciją;
- komitetas pritarė, kad preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis būtų suderinti, kaip pasiūlė rinkodaros leidimo turėtojas;

CHMP rekomendavo keisti EMLA ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis išdėstyti III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.